

**KÓTICO®**

10 mg

Comprimido

**1. IDENTIFICACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

KÓTICO 10mg Comprimido

Olanzapina 10mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido contiene:

Olanzapina..... 10 mg

Excipientes..... c.s.p.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas****Adultos**

La olanzapina está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia.

La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco.

**4.2 Posología y Forma de administración****Adultos**

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg al día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación.

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día. En los pacientes que han estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria podría ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica

adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción. Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

#### **Poblaciones especiales**

**Edad avanzada:** Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran.

#### **Insuficiencia renal y/o hepática:**

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

#### **Fumadores:**

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

#### **Población pediátrica:**

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la olanzapina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

#### ***¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Olanzapina?***

Los siguientes efectos secundarios graves pueden ocurrir mientras usted toma olanzapina, incluyendo:

El síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): DRESS puede ocurrir con Olanzapina. Las características de DRESS pueden incluir

sarpullido en la cara y posterior sarpullido extenso, fiebre, inflamación de los ganglios y otros órganos internos tales como el hígado, los riñones, los pulmones y el corazón. La aparición de DRESS a veces es mortal; por lo tanto, comunique a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas.

#### Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5 % vs 1,5 % respectivamente). La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad > 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3 % vs 0,4 % respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

#### Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver también sección 4.8), y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatin-fosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas

indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

#### Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal (ver sección 4.8). En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

#### Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección 4.8). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido olanzapina, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

#### Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

#### Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

#### Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a

hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

#### Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

#### Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF]  $\geq 500$  milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF  $< 500$  msec) fueron poco frecuentes (de  $0,1\%$  a  $1\%$ ) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

#### Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

#### Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol.

Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

#### Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

#### Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

#### Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión arterial de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

#### Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

#### Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina

#### Lactosa

Los comprimidos de Olanzapina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

- Según estudios post comercialización se ha observado en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con antipsicóticos atípicos o convencionales, que existe un mayor riesgo de mortalidad
- En la actualidad no existe ningún medicamento aprobado para el tratamiento de signos y síntomas de psicosis en pacientes adultos mayores con demencia.
- Los fármacos antipsicóticos convencionales y atípicos no han sido aprobados para el tratamiento de la psicosis relacionada a demencia en ancianos. Para estos pacientes los profesionales de la salud deben considerar otras opciones de tratamiento.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

#### Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

#### Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

#### Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C<sub>max</sub> de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores. El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

#### Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

#### Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe los principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

#### Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central.

No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

#### Intervalo QTc

Se recomienda precaución si la Olanzapina se administra de manera concomitante con otros medicamentos que pueden producir un aumento del intervalo QT<sub>c</sub>.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la

experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

#### Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

#### Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

##### *Adultos*

Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en  $\geq 1\%$  de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos (ver sección 4.4), glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver sección 4.4), discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ver sección 4.4), exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.

#### **Tabla de reacciones adversas**

La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
	Eosinofilia		Trombocitope-	

	Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		nia <sup>11</sup>	
<b>Trastornos del sistema inmune</b>				
		Hipersensibilidad <sup>11</sup>		
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Niveles de colesterol elevados <sup>2,3</sup>  Niveles de glucosa elevados <sup>4</sup>  Niveles de triglicéridos elevados <sup>2,5</sup>  Glucosuria Incremento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Somnolencia	Mareos Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	Síndrome de piernas inquietas  Convulsiones, en mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones <sup>11</sup> .  Distonia (incluyendo giros del globo ocular) <sup>11</sup>  Discinesia tardía <sup>11</sup>  Amnesia <sup>9</sup>  Disartria	Síndrome Neuroléptico Maligno <sup>12</sup>  Síntomas de retirada <sup>7,12</sup>	
<b>Trastornos cardíacos</b>				
		Bradicardia  Prolongación del intervalo QTc	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita <sup>11</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa)		

		profunda)		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y sequedad de boca.	Distensión abdominal <sup>9</sup> Hipersecreción salival <sup>11</sup>	Pancreatitis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos hepato biliares</b>				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento.		Hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) <sup>11</sup>	
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
	Exantema	Reacción de fotosensibilidad Alopecia		Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólisis <sup>11</sup>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción. <sup>11</sup>		
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco
<b>Trastornos del sistema reproductor y de la mama</b>				
	Disfunción eréctil en hombres.  Descenso de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia/	Priapismo <sup>12</sup>	

		agrandamiento de pechos en hombres		
<b>Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración</b>				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre <sup>10</sup>			
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina <sup>8</sup>	Aumento de la fosfatasa alcalina <sup>10</sup> Niveles elevados de creatin - fosfoquinasa <sup>11</sup> Gamma glutamiltransferasa alta <sup>10</sup> Ácido úrico elevado <sup>10</sup>	Incremento de la bilirrubina total		

<sup>1</sup> Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2%) un aumento  $\geq 7\%$  del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2%) un aumento  $\geq 15\%$  del mismo y de forma poco frecuente (0,8%)  $\geq 25\%$ . Se observó de forma muy frecuente un aumento  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  y  $\geq 25\%$  del nivel basal del peso corporal (64,4%, 31,7% y 12,3% respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

<sup>2</sup> El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.

<sup>3</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $<5,17$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 5,17$  -  $<6,2$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $<5,56$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 5,56$  -  $<7$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $<1,69$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup> En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

<sup>7</sup> Se han notificado síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina..

<sup>8</sup> En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

<sup>9</sup> Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina

<sup>10</sup> Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>11</sup> Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

<sup>12</sup> Reacciones adversas identificadas a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

### **Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)**

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

### **Información adicional en poblaciones especiales**

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo (ver sección 4.4). Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ( $\geq 10\%$ ) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento  $\geq 7\%$  del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de  $\geq 7\%$  del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

### **Población pediátrica**

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años. Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<p><b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>  <i>Muy frecuentes:</i> aumento de peso<sup>13</sup>, niveles elevados de triglicéridos<sup>14</sup>, aumento del apetito  <i>Frecuentes:</i> Niveles de colesterol elevados<sup>16</sup>.</p>
<p><b>Trastornos del sistema nervioso</b>  <i>Muy frecuentes:</i> sedación (incluyendo hipersomnía, letargia, somnolencia).</p>
<p><b>Trastornos gastrointestinales</b>  <i>Frecuentes:</i> sequedad de boca</p>
<p><b>Trastornos hepato biliares</b>  <i>Muy frecuentes:</i> elevación de las transaminasas hepáticas (ALT, AST)</p>
<p><b>Exploraciones complementarias</b>  <i>Muy frecuentes:</i> Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina<sup>16</sup></p>

<sup>13</sup> Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6%) un aumento del peso corporal  $\geq 7\%$  con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1%) un aumento  $\geq 15\%$  del mismo y de forma frecuente (2,5%) un aumento  $\geq 25\%$ . Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4% presentaron una ganancia  $\geq 7\%$ , el 55,3% presentaron una ganancia  $\geq 15\%$  y el 29,1% presentaron una ganancia  $\geq 25\%$  del nivel basal del peso corporal.

<sup>14</sup> Observados para niveles basales normales en ayunas ( $< 1,016$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 1,016$  mmol/l -  $< 1,467$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 1,467$  mmol/l).

<sup>15</sup> Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales normales ( $< 4,39$  mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales límites ( $\geq 4,39$ - $< 5,17$  mmol/l) a niveles elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4% de los pacientes adolescentes.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el presente inserto.

También puede comunicarlos directamente a través de la Central de Atención Farmacovigilancia: Teléfono 610 3100 anexo 148 ó al correo electrónico:

[farmacovigilancia@eurofarma.com.pe](mailto:farmacovigilancia@eurofarma.com.pe)

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Experiencia post-marketing:** Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de olanzapina. Las reacciones adversas reportadas desde su introducción al mercado, las cuales tuvieron una relación temporal (pero no necesariamente una relación causal) con la terapia de olanzapina, incluyen: Reacción alérgica (por ejemplo, reacción anafiláctica, angioedema, prurito o urticaria), lesión hepática mixta o colestásica, coma diabético, cetoacidosis diabética, reacción de discontinuación (diaforesis, náuseas o vómitos), reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hepatitis, ictericia, neutropenia, pancreatitis, priapismo, erupción cutánea, rabdomiolisis, y eventos tromboembólicos venosos (incluyendo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda). Se han reportado niveles de colesterol al azar, con valores  $\geq 240$  mg/dL y niveles de triglicéridos  $\geq 1000$ mg/dL.

Comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier reacción adversa que no se describa en el inserto.

## 4.9 Sobredosis

### Signos y síntomas

Entre los síntomas muy frecuentes de la sobredosis (con una incidencia  $> 10\%$ ) se encuentran: taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma.

Otras consecuencias de la sobredosis médicamente significativas son delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas ( $<$  del 2 % de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. Se han notificado casos mortales en sobredosis agudas con cantidades bajas, por ejemplo 450 mg, aunque también se han notificado casos de supervivencia tras sobredosis agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

### Tratamiento

No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (por ejemplo lavado gástrico, administración de carbón activo). La administración concomitante de carbón activo reduce la biodisponibilidad oral de olanzapina en un 50 a 60 %.

Se debe instaurar un tratamiento sintomático y monitorizar las funciones vitales según la situación clínica, con tratamiento de la hipotensión y el colapso circulatorio además de soporte de la función respiratoria. No se debe utilizar adrenalina, dopamina u otros agentes simpaticomiméticos con actividad agonista beta, puesto que la estimulación beta podría

empeorar la hipotensión. Es necesario hacer una monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias. Es necesario que el paciente continúe con una estrecha supervisión y monitorización clínica hasta su recuperación.

## **5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos.

Código ATC: N05A H03

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato.

### **6.2 Periodo de validez**

Consumir antes de la fecha de expira indicada en el envase.

### **6.3 Precauciones especiales de conservación**

Conservar a temperatura no mayor de 30°C.

### **6.4 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

### **6.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

